ФИО соискателя Барановский Илья Вениаминович

Название диссертации ***1,2,3-Дитиазолы и 1,2,3-тиаселеназолы: синтез и свойства***

Шифр специальности – 02.00.03 – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002 222 01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института http://zioc.ru/

04 февраля 2019 года

Дата приема к защите

13 февраля 2019 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak3.ed.gov.ru

15 февраля 2019 года

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

На правах рукописи

Барановский Илья Вениаминович

1,2,3-ДИТИАЗОЛЫ И 1,2,3-ТИАСЕЛЕНАЗОЛЫ: СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Москва 2019

Работа выполнена в лаборатории полисераазотистых гетероциклов № 31
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Константинова Лидия Сергеевна
д.х.н., в.н.с. лаборатории полисераазотистых гетероциклов № 31 ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Зубков Федор Иванович
к.х.н., доцент кафедры органической химии ФГАОУ ВО Российского университета дружбы народов

Тайдаков Илья Викторович
д.х.н., в.н.с. отдела люминесценции им. С.И. Вавилова ФГБУН Физического института им. П.Н. Лебедева РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»

Защита диссертации состоится «17» апреля 2019 года в 11^{00} на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и на сайте Института http://zioc.ru.

Автореферат разослан «___» февраля 2019 г.
Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

Дильман А.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Среди пятичленных сера-азотсодержащих гетероциклов 1,2,3-дитиазолы занимают важное место, поскольку являются перспективными соединениями для использования в фундаментальных исследованиях в химии, биомедицине, науке о материалах и технике благодаря разнообразию биологической активности и практически полезным физическим свойствам, а также особенностям химических превращений, сопровождающихся раскрытием 1,2,3-дитиазольного цикла. Способность дитиазольного кольца раскрываться с экструзией атомов серы позволяет использовать эти соединения в качестве прекурсоров в синтезе других практически полезных гетероциклов. Конденсированные с различными гетероциклами, карбоциклами и бензольным кольцом 1,2,3-дитиазолы могут представлять интерес как прекурсоры для дизайна материалов, обладающих электропроводящими и магнитными свойствами. Кроме того, известно, что 1,2,3-дитиазолы благодаря наличию -S-S-фрагмента в молекуле обладают широким спектром биологической активности: проявляют бактерицидную, фунгицидную и противовирусную активность, являются ингибиторами синтеза меланина, а также проявляют способность инактивировать транскриптор глутамина/аминокислоты ASCT2.

К настоящему времени химические, физические и биологические свойства 1,2,3-дитиазолов изучены недостаточно. В современной науке о материалах для электроники и медицине существует потребность более широкого и глубокого изучения методов синтеза и свойств этих соединений. Поэтому поиск новых эффективных синтетических подходов к практически полезным производным моноциклических и конденсированных 1,2,3-дитиазолов является важной задачей.

Селенистые аналоги 1,2,3-дитиазолов, например, 1,2,3-тиаселеназолы, к настоящему времени изучены очень мало. В литературе описано лишь несколько примеров нейтральных 1,2,3-тиаселеназолов, радикалов и катион-радикалов этого класса соединений. Ранее для получения бензаннелированных 1,2,3-тиаселеназолов использовали реакцию *о*-аминотиолов с тетрахлоридом селена. Имеются единичные примеры получения тиаселеназолиевых солей, конденсированных с пиридиновым циклом, реакцией соответствующих дитиазолиевых солей с SeO_2. Однако аналогичные реакции нейтральных конденсированных 1,2,3-дитиазолов в литературе не описаны. Показано, что 1,2,3-тиаселеназолы обладают повышенной электрической проводимостью и/или магнетизмом по сравнению с их сернистыми аналогами. Эти результаты являются фактором, стимулирующим разработку новых эффективных методов получения производных 1,2,3-тиаселеназолов и исследование их свойств.

Таким образом, разработка эффективных методов синтеза моноциклических и конденсированных 1,2,3-дитиазолов, дальнейшее изучение их химических превращений с целью поиска новых подходов к неизвестным и труднодоступным ранее гетероциклам, в том числе малоизученным и практически интересным 1,2,3-тиаселеназолам, представляют собой актуальную задачу, успешное решение которой является гарантией новых перспектив развития химии этих соединений.

Цель работы.

Целью настоящей диссертационной работы являются разработка новых методов получения труднодоступных и неизвестных ранее производных моноциклических и конденсированных 1,2,3-дитиазолов, изучение их превращений с раскрытием 1,2,3-дитиазольного кольца и экструзией одного или обоих атомов серы с последующим замыканием в новые практически полезные гетероциклы.

Научная новизна и практическая ценность работы.

Разработаны эффективные методы получения моноциклических производных – 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)фенолов, 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)бензойных кислот, 4,4'-дизамещенных 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов и конденсированных с пяти-, шести- и семичленными карбоциклами, бензо- и нафтохинонами 1,2,3-дитиазолов; открыты и исследованы новые реакции и перегруппировки с участием 1,2,3-дитиазольного кольца.

Обнаружена неизвестная ранее перегруппировка 9-хлор-4*H*-нафто[2,3-*d*]-1,2,3-дитиазол-4-она в 4-хлор-5*H*-нафто[1,2-*d*]-1,2,3-дитиазол-5-он, в результате которой происходит сдвиг 1,2,3-дитиазольного кольца из 2,3-положения в 1,2-положение нафталена.

Впервые реакцией 1,2,3-дитиазолов с диоксидом селена осуществлена замена атома серы в нейтральном 1,2,3-дитиазольном цикле на атом селена. На основе этой реакции разработан общий метод получения конденсированных с карбо-, гетеро- и ароматическими циклами 1,2,3-тиаселеназолов.

Открыто и подробно изучено неизвестное ранее превращение 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов в изотиазоло[5,4-*d*]изотиазолы; разработан общий эффективный метод получения 3,6-дизамещенных изотиазоло[5,4-*d*]изотиазолов.

На основе реакции, сопровождающейся раскрытием 1,2,3-дитиазольного цикла, из 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)фенолов и 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)бензойных кислот синтезирован ряд бензо[*d*]оксазол-2-ил(арил(гетерил))метанонов и 2-ароил(гетероил)-4*H*-бензо[*d*]-1,3-оксазин-4-онов.

Разработан общий однореакторный синтез бензо[*d*]оксазол-2-ил(арил)метанонов из легкодоступных оксимов ацетофенонов.

Показано, что кипячение 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)бензойных кислот в спирте приводит к образованию производных полифункциональных этил 2-(2-арил(гетерил)-2-оксоацетамидо)бензоатов.

Открыто не описанное в литературе образование имидазольного цикла в 2-(2-(бензо[*d*]оксазол-2-ил)-2,5-диарил(дигетерил)-2*H*-имидазол-4-иламино)фенолах из двух иминогрупп при димеризации бензо[*d*]оксазол-2-ил(арил(гетерил))метаниминов.

Апробация работы.

Результаты диссертационной работы были представлены на 9th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry «Modern Trends in Organic Chemestry» (Dombay, Russia, 2016), Leverhulme Trust Fifth Joint Workshop on Organic Electronics of Highly-Correlated Molecular Systems (Novosibirsk, Russia, 2016), VII Молодежной конференция ИОХ РАН (Москва, Россия, 2017) и The 8th International Workshop «Organic Electronic of Highly-Correlated Molecular Systems» (Suzdal, Russia, 2018).

Публикации.

Содержание диссертации изложено в четырех статьях в рецензируемых научных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и четырех тезисах докладов российскийх и международных конференций.

Структура и объем работы.

Материал диссертации изложен на 167 страницах, включает себя 125 схем, 7 таблиц и 16 рисунков и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, выводов и списка литературы. Литературный обзор посвящен синтезу и свойствам 1,2,3-дитиазолов. В следующих главах обсуждаются результаты исследования, приводится описание экспериментов и физико-химические характеристики полученных соединений. Библиография включает 157 наименований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 15-13-10022).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

В данном разделе приведен анализ результатов, полученных при разработке эффективных способов синтеза неизвестных и труднодоступных ранее производных 1,2,3-дитиазола и изучении их химических свойств, обусловленных способностью 1,2,3-дитиазольного кольца в условиях реакции раскрываться с экструзией одного или обоих атомов серы и далее образовывать новые гетероциклы.

1. Синтез моноциклических 1,2,3-дитиазолов

В литературе описаны примеры реакций 2-(4-хлор-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)аренов, протекающих с раскрытием дитиазольного кольца, экструзией обоих атомов серы и последующей циклизацией в новые гетероциклы. Представляло интерес исследование подобной реакции для неописанных в литературе их 4-арил(гетерил)замещенных аналогов, что могло привести к новым продуктам, обладающим интересными практически полезными свойствами.

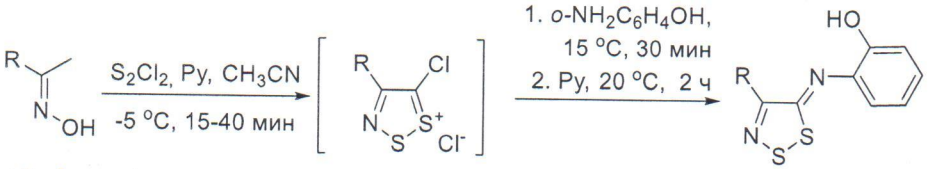
1.1. Синтез 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)аренов реакцией солей 1,2,3-дитиазолия с 2-замещенными анилинами

Первым этапом нашего исследования стал синтез новых 4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденаминов с целью дальнейшего изучения реакционной способности и свойств этих соединений.

1.1.1. Синтез 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)фенолов 3

На примере 4-фенил-5-хлор-1,2,3-дитиазолий хлорида **2a**, который использовали *in situ*, было подробно изучено взаимодействие дитиазолиевых солей **2** с *о*-аминофенолом.

Мы варьировали температуру и время выдержки реакционной смеси, а также природу основания. Найденные оптимальные условия этой реакции – смешение реагентов при 0 °С, использование пиридина в качестве основания и выдержка реакционной смеси при комнатной температуре, позволили нам получить целевой 1,2,3-дитиазол **3a** с максимальным выходом 30%. Найденные для **2a** условия были распространены на другие соли **2b-f**. Во всех случаях были получены неописанные в литературе соответствующие 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)фенолы **3b-f** с низкими или умеренными выходами.



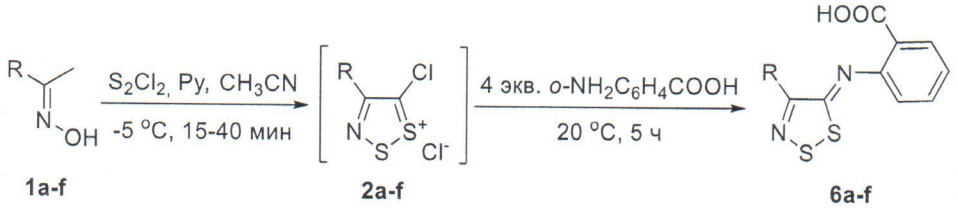
1a-f **2a-f** **3a-f**

	Выход **3**, %
a R= C_6H_5	30
b R= 4-FC_6H_4	33
c R= 4-$MeOC_6H_4$	30
d R= 4-BrC_6H_4	11
e R= тиен-2-ил	19
f R= 4-$NO_2C_6H_4$	26

1.1.2. Синтез 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)бензойных кислот 6

С целью разработки синтеза 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)бензойных кислот **6** была подробно изучена реакция *о*-аминобензойной (антраниловой) кислоты с 1,2,3-дитиазолий хлоридом **2a**, который использовали *in situ*. Было показано, что реакция соли **2a** с эквимолярным количеством антраниловой кислоты при использовании пиридина в качестве дополнительного основания не приводит к образованию имина **6a**. Однако проведение этой реакции с использованием

четырехкратного избытка антраниловой кислоты в отсутствии дополнительного основания, смешение реагентов при 0 °С и последующая выдержка при комнатной температуре в течение 2 часов привели к продукту **6a** с низким выходом 13%. Увеличение времени выдержки реакционной смеси до 5 часов позволило нам получить дитиазол **6a** с максимальным выходом 32%. Найденные для **2a** оптимальные условия реакции были распространены на другие хлориды 1,2,3-дитиазолия **2b-f**.



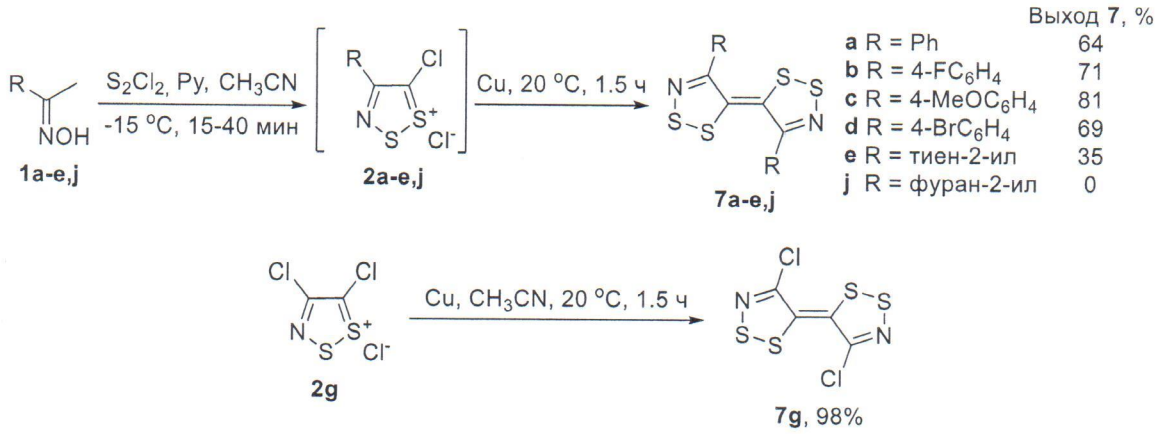
	Выход **6**, %
a R= C_6H_5	32
b R= 4-FC_6H_4	27
c R= 4-$MeOC_6H_4$	30
d R= 4-BrC_6H_4	21
e R= тиен-2-ил	20
f R= 4-$NO_2C_6H_4$	22

В результате были получены новые имины **6a-f** с низкими или умеренными выходами, что позволило наработать эти соединения для изучения их реакционной способности. Невысокие выходы целевых соединений **3a-f** и **6a-f** можно объяснить недостаточной стабильностью исходных солей **2a-f**, а также наличием в молекуле исходного амина второго реакционного центра – гидроксильной или карбоксильной группы, что приводит к протеканию побочных реакций.

1.2. Синтез 4,4'-дизамещенных 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов 7 взаимодействием 4-замещенных 1,2,3-дитиазолий хлоридов 2 с металлической порошковой медью

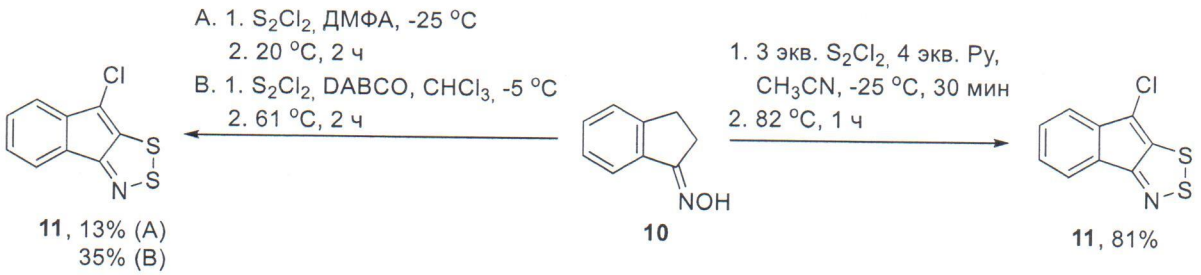
На следующем этапе работы нами была подробно исследована реакция димиризации 4-арил(гетерил)-1,2,3-дитиазолий хлоридов **2** в 4,4'-дизамещенные 5,5'-би-1,2,3-дитиазолы **7** под действием различных восстановителей (Ph_3Sb, Ag, Fe, Zn и Cu). Установлено, что оптимальными условиями этого превращения является использование порошковой металлической меди в ацетонитриле при комнатной температуре. В разработанных условиях из 4-арил(гетерил)-1,2,3-дитиазолий хлоридов **2a-e** были получены симметричные бидитиазолы **7a-e** с хорошими и умеренными выходами. При этом дихлорзамещенный бидитиазол **7g** был получен из соли Аппеля **2g** с практически количественным выходом 98%.

Однако оказалось, что не все 4-замещенные 1,2,3-дитиазолиевые соли **2** взаимодействуют с медью с образованием стабильных 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов **7**. В частности, 4-(фуран-2-ил)-5-хлор-1,2,3-дитиазолий хлорид **2j** реагировал с медью с образованием соответствующего димера **7j**, который разлагался при попытках его выделения.

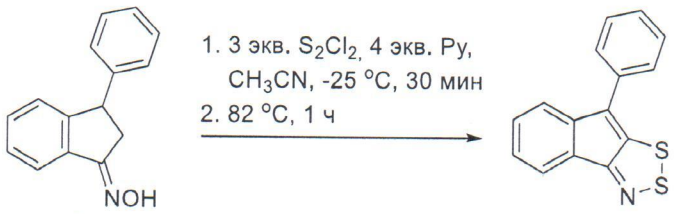


2. Разработка общего метода получения конденсированных 1,2,3-дитиазолов из циклических оксимов

Следующим этапом нашей работы стала разработка эффективного общего метода синтеза конденсированных с карбо-, гетеро- и ароматическими циклами 1,2,3-дитиазолов с целью дальнейшего изучения их превращений с участием дитиазольного кольца. В литературе имеются лишь отдельные методики получения конкретных соединений этого класса, которые не всегда подходят для наработки веществ в необходимых количествах. Известно, что синтетическими предшественниками конденсированных 1,2,3-дитиазолов являются циклические оксимы, которые используют в реакциях с S_2Cl_2 в присутствии органических оснований. На примере оксима 1-инданона **10** была подробно изучена реакция с S_2Cl_2: варьировали природу основания (DABCO, Py), соотношение реагентов и температуру их смешения (-25…-5 °C), а также растворитель (ДМФА, $CHCl_3$, CH_3CN). Оптимальный результат был достигнут при обработке **10** в атмосфере аргона 3-кратным избытком S_2Cl_2 и 4-кратным избытком пиридина в абсолютном ацетонитриле при -25 – -20 °C и последующем кипячении реакционной смеси. Селективно образующийся при этом целевой дитиазол **11** был выделен с высоким выходом 81%.

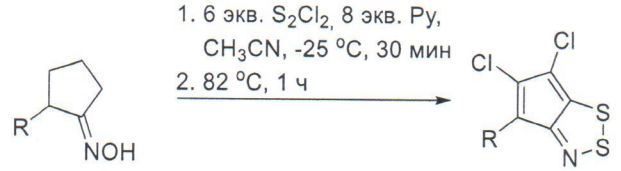


Найденные для оксима **10** условия реакции были распространенына другие циклические оксимы. Из 3-фенилинданоноксима **12** в тех же условиях был получен соответствующий 1,2,3-дитиазол **13** с высоким выходом 90%.



12 **13**, 90%

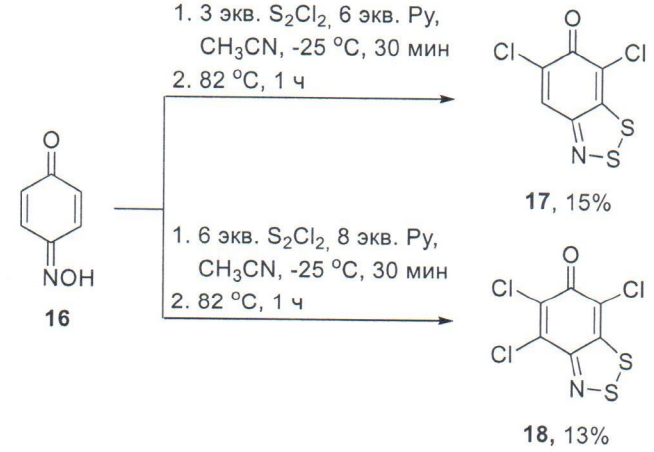
Обработка циклопентаноноксимов **14a,b** избытком S_2Cl_2 и пиридина привела к 4,5,6-трихлорциклопента-1,2,3-дитиазолу **15a** и дихлорпроизводному **15b** с выходами 38 и 67% соответственно.



14, a R= H
b R = CO_2Et

15, a R= Cl, 38%
b R = CO_2Et, 67%

Реакцией оксима **16** с S_2Cl_2 и пиридином селективно получали 5,7-дихлор- или 4,5,7-трихлор-6*H*-бензо[*d*]-1,2,3-дитиазол-6-оны **17** и **18** соответственно, в зависимости от молярного избытка используемых реагентов. Выходы продуктов, однако, в обоих случаях были низкие.

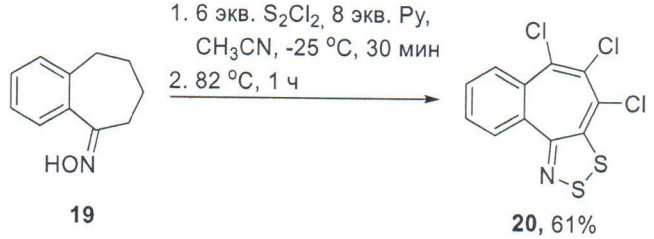


16

17, 15%

18, 13%

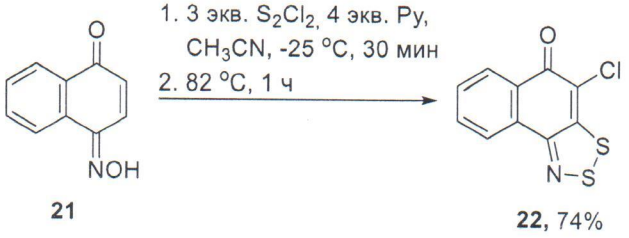
Обработка оксима бензосуберона **19** монохлоридом серы и пиридином селективно приводила к исчерпывающе хлорированному 4,5,6-трихлорбензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]-1,2,3-дитиазолу **20**, независимо от количества реагентов.



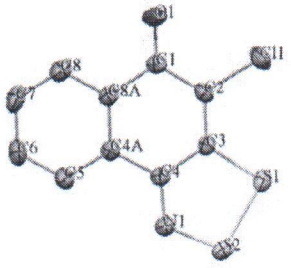
19

20, 61%

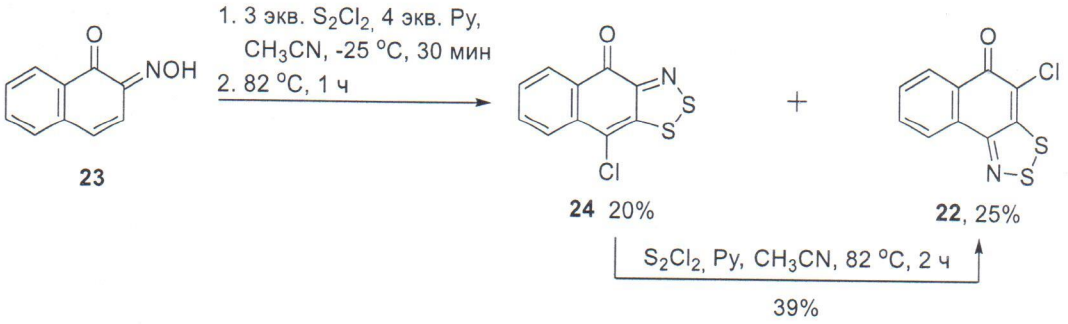
В разработанных нами условиях из монооксима 1,4-нафтохинона **21** был получен 4-хлор-5*H*-нафто[1,2-*d*]-1,2,3-дитиазол-5-он **22** с выходом 74%, строение которого подтверждено данными РСА.



21 **22**, 74%



Однако аналогичная реакция оксима **23** неожиданно привела к смеси дитиазола **24** и изомерного ему продукта **22**. Специальными экспериментами с участием индивидуальных дитиазолов **22** и **24** было показано, что **24** при кипячении в ацетонитриле в присутствии монохлорида серы и пиридина превращается в изомерный ему продукт **22**, который в аналогичных условиях не претерпевает изменений. Обнаруженная реакция представляет собой неизвестную ранее перегруппировку - изомеризацию 9-хлор-4*H*-нафто[2,3-*d*]-1,2,3-дитиазол-4-она **24** в 4-хлор-5*H*-нафто[1,2-*d*]-1,2,3-дитиазол-5-он **22**, в результате которой происходит необратимое «смещение» дитиазольного кольца из 2,3-положения в 1,2-положение нафталена. Механизм этой перегруппировки, по-видимому, включает в себя раскрытие дитиазольного цикла в изомере **24** под действием S_2Cl_2 с последующим замыканием кольца в 1,2-положение и образованием очевидно более стабильного изомера **22**.



23 **24** 20% **22**, 25%

Таким образом, нами была разработана общая эффективная методика получения конденсированных с 5-,6-,7-членными карбоциклами и ароматическими кольцами 1,2,3-дитиазолов, важным преимуществом которой является отсутствие смолообразных примесей и выделение продуктов без использования колоночной хроматографии.

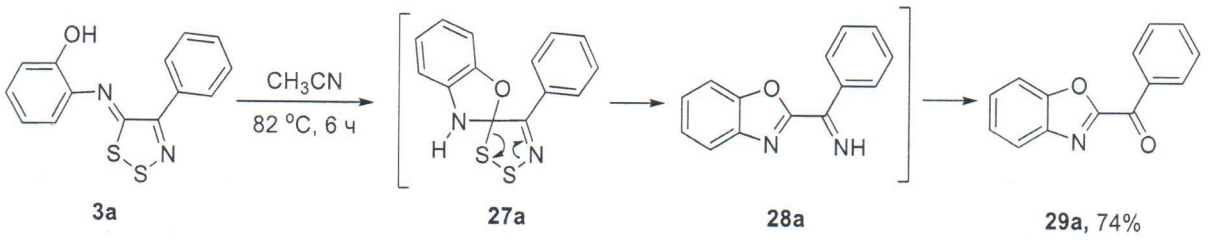
3. Реакции моноциклических 1,2,3-дитиазолов с раскрытием дитиазольного кольца

Следующим этапом нашей работы стало изучение способности полученных нами 4-арил(гетерил)замещенных производных моноциклических 1,2,3-дитиазолов претерпевать превращения с участием дитиазольного кольца.

3.1. Реакции 4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденаминов

3.1.1. Превращение 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)фенолов 3a-f при нагревании в различных органических растворителях

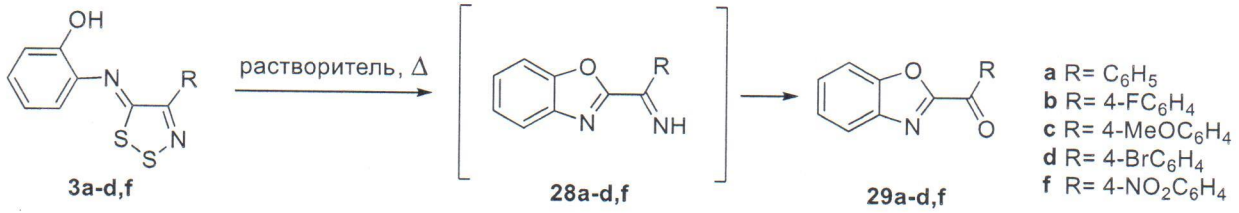
Мы изучили поведение имина **3a** при кипячении в различных органических растворителях: хлороформе, ацетонитриле, этаноле, толуоле, а также при нагревании без растворителя. Было найдено, что имин **3a** в ацетонитриле претерпевает превращение с образованием нового продукта. Однако вместо ожидаемого метанимина **28a** из реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии был выделен бензо[*d*]оксазол-2-ил(фенил)метанон **29a**. Нами была предложена схема реакции, согласно которой, образующийся в результате атаки гидроксильной группы по атому C(5) дитиазольного кольца интермедиат **27a** претерпевает раскрытие цикла с экструзией двух атомов серы, превращаясь в промежуточный бензо[*d*]оксазол-2-ил(фенил)метанимин **28a**, который, являясь нестабильным, гидролизуется до оксопроизводного **29a**.



3a **27a** **28a** **29a**, 74%

Аналогичные результаты были получены при введении иминов **3b-d,f** в найденные для **3a** условия. Во всех случаях с хорошими выходами были выделены кетоны **29a-d,f**.

Дальнейшее изучение реакции иминов **3a-d,f** с целью получения промежуточных метаниминов **28a-d,f** показало, что в абсолютном этиловом спирте она протекает в 5-7 раз быстрее, чем в ацетонитриле, однако при обработке реакционной смеси также были выделены только кетоны **29a-d,f**, хотя с гораздо более высокими выходами 85-91%.



3a-d,f **28a-d,f** **29a-d,f**

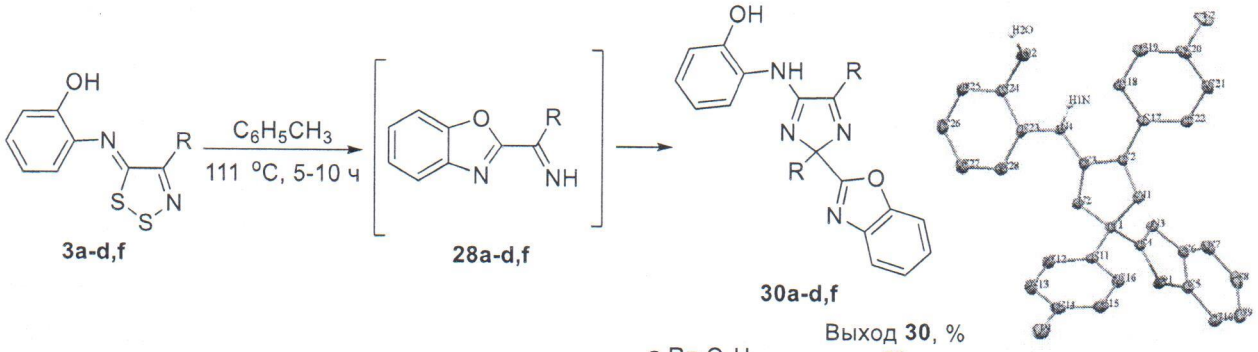
Таблица 1. Условия реакции 2-(4-арил-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)фенолов **3a-d,f** и выходы бензо[*d*]оксазол-2-ил(арил)метанонов **29a-d,f**.*

№	R	Время реакции, ч		Выходы 29, %	
		A	B	A	B
1	C_6H_5	7	1.5	74	91
2	4-FC_6H_4	6	1	65	85
3	4-$MeOC_6H_4$	6	1	51	89

№	R	Время реакции, ч		Выходы 29, %	
		A	B	A	B
4	4-BrC_6H_4	7	1.5	73	86
5	4-$NO_2C_6H_4$	6	1	59	89

***A:** кипячение в CH_3CN (82 °C); **B:** кипячение в C_2H_5OH абс. (78 °C).

Дальнейшее исследование термолиза **3a** показало, что кипячение в толуоле неожиданно приводит к новому продукту **30a**, отличному от кетона **29a**. Исходя из спектральных данных, можно было предположить, что **30a** образуется в результате димеризации молекул метанимина **28a**. Найденные для имина **3a** условия превращения в **30a** мы распространили на другие аминофенолы **3a-d,f**. Во всех случаях были выделены соответствующие продукты **30a-d,f** с хорошими и высокими выходами, окончательно строение которых было доказано благодаря данным РСА 2-(2-(бензо[*d*]оксазол-2-ил)-2,5-бис(4-фторфенил)-2*H*-имидазол-4-иламино)фенола **30b**.

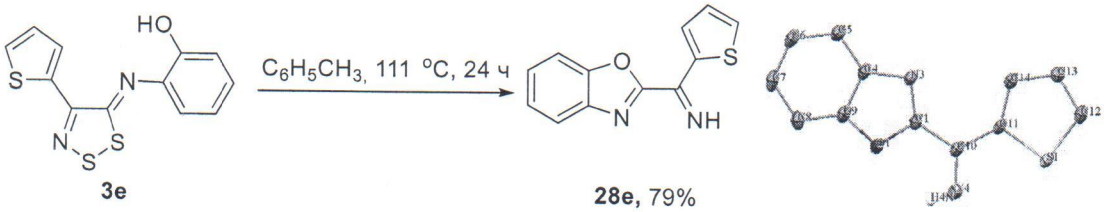


3a-d,f **28a-d,f** **30a-d,f**

	Выход **30**, %
a R= C_6H_5	58
b R= 4-FC_6H_4	83
c R= 4-$MeOC_6H_4$	84
d R= 4-BrC_6H_4	66
f R= 4-$NO_2C_6H_4$	75

Таким образом, нами было обнаружено неописанное в литературе формирование имидазольного цикла в **30a-d,f** из двух иминных групп бензо[*d*]оксазолов-2-ил(арил)метаниминов **28a-d,f**.

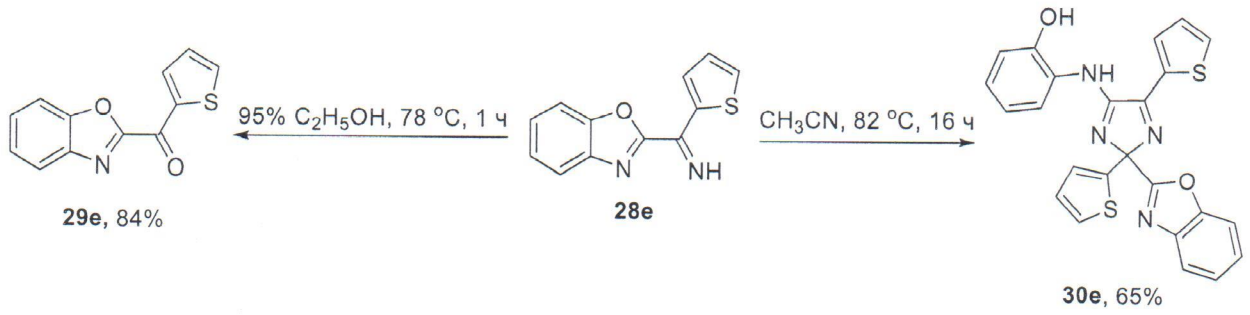
Было найдено, что имин **3e** при кипячении в толуоле вместо ожидаемого имидазола **30e** дает стабильный бензо[*d*]оксазол-2-ил(тиен-2-ил)метанимин **28e** с выходом 79%, структура которого была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа.



3e **28e**, 79%

При кипячении заведомо полученного метанимина **28e** в спирте он полностью гидролизовался до соответствующего кетона **8e**, а при кипячении в ацетонитриле давал

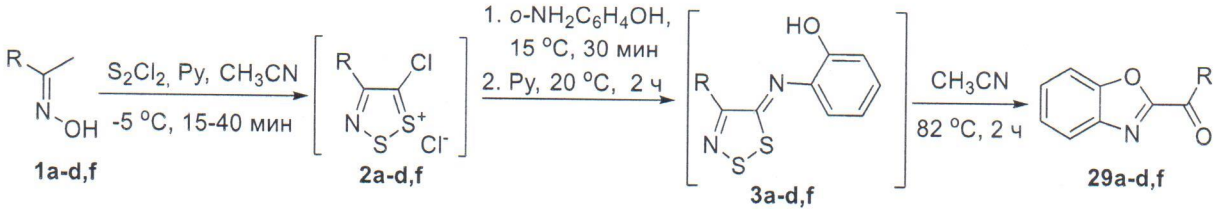
имидазол **30e**. Тем самым было подтверждено, что превращение илиденаминов **3** в кетоны **29** и имидазолы **30** идет через промежуточные метанимины **28**.



29e, 84% **28e** **30e**, 65%

Таким образом, было показано, что реакционная способность бензо[*d*]оксазол-2-ил(арил(гетерил))метаниминов **28a-f,** образующихся в результате конверсии 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)фенолов **3a-f**, зависит как от природы растворителя, так и от заместителя при углероде С(4) 1,2,3-дитиазольного цикла.

Нами был предложен однореакторный метод получения бензо[*d*]оксазол-2-ил(арил)метанонов **29a-d,f** реакцией легко доступных арилацетоксимов **1a-d,f** с S_2Cl_2 и Py при кипячении реакционной смеси без выделения промежуточных иминов **3a-d,f**. В результате кетоны **29a-d,f** были получены с более высокими, чем для двухстадийного синтеза, выходами.



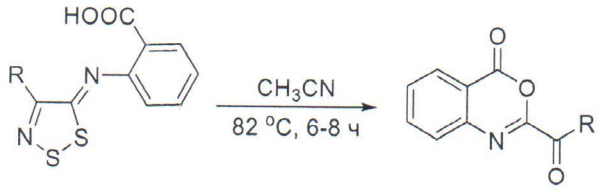
1a-d,f **2a-d,f** **3a-d,f** **29a-d,f**

	Выходы **29** при двухстадийном синтезе, %	Выходы **29** при однореакторном синтезе, %
a R= C_6H_5	22	27
b R= 4-FC_6H_4	21	30
c R= 4-$MeOC_6H_4$	15	31
d R= 4-BrC_6H_4	8	22
f R= 4-$NO_2C_6H_4$	15	28

3.1.2. Превращение 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)бензойных кислот 6a-f при кипячении в различных растворителях

Было исследовано поведение 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)бензойных кислот **6a-f** при кипячении в ацетонитриле, толуоле и спирте.

Показано, что при кипячении в ацетонитриле 1,2,3-дитиазолы **6a-f** претерпевают конверсию с раскрытием цикла, экструзией двух атомов серы и последующим замыканием в не описанные в литературе 2-ароил-*4H*-бензо[*d*]-1,3-оксазин-4-оны **33a-f**. Аналогичным образом идет конверсия **6a-f** в кипящем толуоле, однако с заметно меньшими выходами продуктов **33a-f** (21-37%), по-видимому, из-за одновременно протекающих в этих условиях побочных процессов.

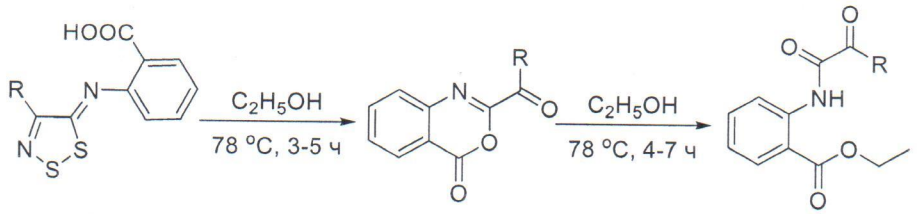


4a-f 33a-f

	Выход **33**, %
a R= C_6H_5	63
b R= 4-FC_6H_4	60
c R= 4-$MeOC_6H_4$	48
d R= 4-BrC_6H_4	50
e R= тиен-2-ил	52
f R= 4-$NO_2C_6H_4$	54

Таким образом, было показано, что 4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамины **6a-f** при кипячении в ацетонитриле и толуоле претерпевают превращение с образованием бензоксазинонов **33a-f** с хорошими и умеренными выходами соответственно.

Обнаружено, что бензо[*d*]-1,3-оксазин-4-оны **33a-f,** получающиеся при кипячении бензойных кислот **6a-f** в этаноле, в ходе реакции претерпевают дальнейшую конверсию с образованием новых продуктов - производных полифункциональных эфиров **34a-f** (21-31%). В литературе нет примеров раскрытия бензо[*d*]-1,3-оксазинононового цикла под действием спирта, аналогичных найденному нами для **33a-f.**



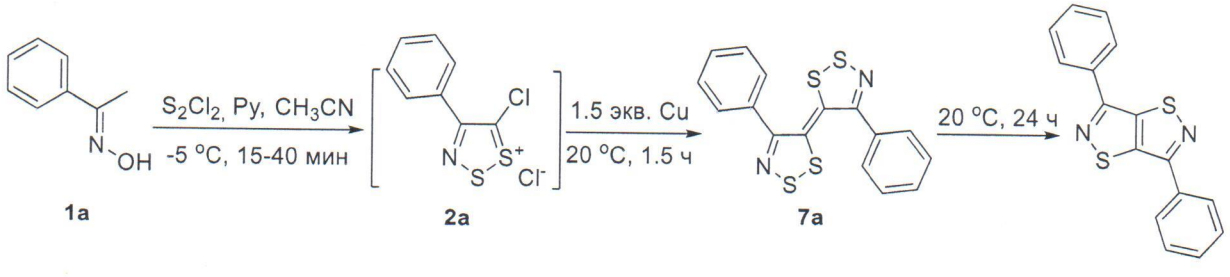
4a-f 33a-f 34a-f

	Выход **34**, %
a R= C_6H_5	30
b R= 4-FC_6H_4	25
c R= 4-$MeOC_6H_4$	31
d R= 4-BrC_6H_4	21
e R= тиен-2-ил	23
f R= 4-$NO_2C_6H_4$	27

Изученные нами реакции 4-арил(гетерил)замещенных 1,2,3-дитиазол-5-илиденаминов с раскрытием 1,2,3-дитиазольного кольца, сопровождающиеся экструзией атомов серы и последующим замыканием в новые гетероциклы, делают легко доступными производные бензоксазола и бензоксазинона, которые могут быть использованы в качестве основных исходных материалов для синтеза биологически активных соединений.

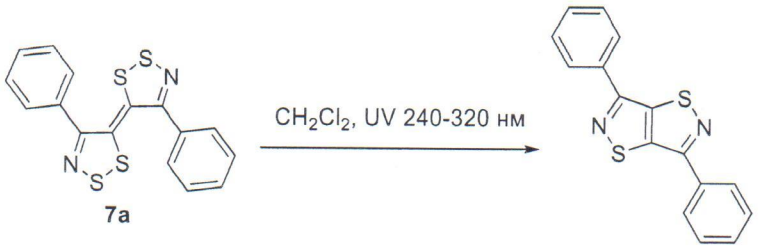
3.2. Превращение 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов 7 в изотиазоло[5,4-*d*]изотиазолы 35

В процессе исследования реакции 4-замещенных 1,2,3-дитиазолий хлоридов с металлической медью на примере соли **2a** было обнаружено, что значительное увеличение времени выдержки реакционной смеси приводит к постепенному исчезновению образовавшегося би-1,2,3-дитиазола **7a** и одновременному появлению нового продукта - 3,6-дифенилизотиазоло[5,4-*d*]изотиазола **35a**, который был выделен с помощью колоночной хроматографии.



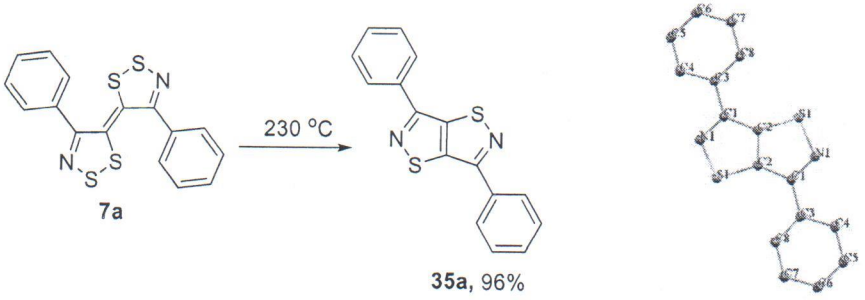
1a 2a 7a **35a,** 10%

Показано, что облучение раствора **7a** в CH_2Cl_2 ультрафиолетовым светом (UV = 240-320 нм) также приводит к его полной конверсии с образованием бицикла **35a** с невысоким выходом 25%.



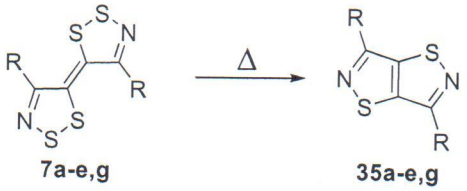
7a **35a**, 25%

С целью поиска оптимальных условий этой реакции и выяснения возможных ее путей было исследовано поведение модельного димера **7a** в различных условиях. Превращение димера **7a** в бицикл **35a** с практически количественным выходом было обнаружено при нагревании его выше температуры плавления. При 230 °C происходило обесцвечивание синего расплава 4,4'-дифенил-5,5'-бис-1,2,3-дитиазола **7a** образование бесцветных кристаллов продукта **35a**, строение которого было подтверждено данными РСА.



7a **35a**, 96%

Показано, что термолиз других арилзамещенных би-1,2,3-дитиазолов **7b-e,g** также приводит к соответствующим изотиазолоизотиазолам **35b-e,g**, как правило, с высокими или практически количественными выходами. Исключение – 3,6-дихлоризотиазоло[5,4-*d*]изотиазол **35e**, который образуется с низким выходом, что можно объяснить недостаточной стабильностью исходного и/или конечного соединения.



7a-e,g **35a-e,g**

a R= C_6H_5
b R= 4-FC_6H_4
c R= 4-$MeOC_6H_4$
d R = 4-BrC_6H_4
e R= тиен-2-ил
g R= Cl

Значения температур термолиза димеров **7a-e,g** и выходы продуктов реакции представлены в таблице 2.

Таблица 2. Термолиз 4,4'-дизамещенных 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов **7a-e,g** и выходы 3,6-дизамещенных изотиазоло[5,4-*d*]изотиазолов **35a-e,g** в отсутствии растворителя.

№	R	Температура, °C	Выход 35, %
1	C_6H_5	230	96
2	4-FC_6H_4	250	83
3	4-$MeOC_6H_4$	280	85
4	4-BrC_6H_4	270	82
5	тиен-2-ил	250	90
6	Cl	300	8

На примере димера **7a** была исследована возможность превращения его в соответствующий изотиазолоизотиазол **35a** в более мягких условиях. Было выяснено, что длительное кипячение раствора 4,4'-дифенил-5,5'-би-1,2,3-дитиазола **7a** в толуоле (111 °C) в течение 29 часов приводит к его полной конверсии и образованию соответствующего изотиазолоизотиазола **35a** с довольно высоким выходом 76% (таблица 3, строка 1). В то же время показано, что конверсия **7a** в **35a** при кипячении в толуоле в присутствии небольших количеств (0.1 экв.) Et_4NI протекает гораздо быстрее (таблица 3, строка 2), а увеличение концентрации исходного **7a** в два раза приводит к значительному сокращению времени реакции до 6 часов и существенному повышению выхода продукта **35a** до 95% (таблица 3, строка 7). Оптимальные условия для этой реакции были найдены путем увеличения количества Et_4NI до 0.2 эквивалентов на 1 эквивалент исходного. Это позволило сократить время конверсии би-дитиазола **7a** до 2 часов и получить продукт **35a** с практически количественным выходом 99% (таблица 3, строка 3). Было показано, что использование в реакции избытка трифенилфосфина также приводит к значительному ускорению конверсии **7a** и небольшому увеличению выхода продукта **35a** (таблица 3, строки 9 и 10). Однако образование в этом случае трифенилфосфинсульфида существенно осложняет обработку реакционной смеси, так как делает необходимым использование колоночной хроматографии.

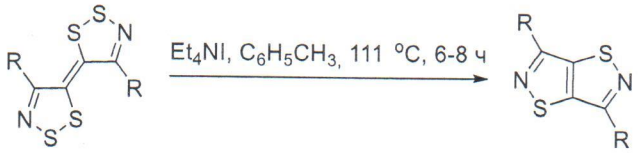
Таблица 3. Отработка оптимальных условий превращения 4,4'-дифенил-5,5'-би-1,2,3-дитиазола **7a** в 3,6-дифенилизотиазоло[5,4-*d*]изотиазол **35a**.*

№	Кол-во 7a, ммоль	Тиофил, экв.	Растворитель	Время, ч	Выход 35a, %
1	0.05	-	$C_6H_5CH_3$	29	76
2	0.05	Et_4NI (0.1)	$C_6H_5CH_3$	17	78
3	0.05	Et_4NI (0.2)	$C_6H_5CH_3$	2	99

№	Кол-во 7a, ммоль	Тиофил, экв.	Растворитель	Время, ч	Выход 35a, %
4	0.05	Et_4NI (2)	$C_6H_5CH_3$	4	98
5	0.05	Et_4NI (0.2)	C_6H_6	10	-
6	0.05	Et_4NI (0.2)	C_6H_5Cl	8	72
7	0.10	Et_4NI (0.2)	$C_6H_5CH_3$	6	95
8	0.20	Et_4NI (0.2)	$C_6H_5CH_3$	13	63
9	0.05	Ph_3P (2)	$C_6H_5CH_3$	3	81
10	0.05	Ph_3P (4)	$C_6H_5CH_3$	2.5	82

*Реакции во всех случаях проводили при температуре кипения растворителя.

Найденные для **7a** оптимальные условия реакции были распространены на другие диарил(гетерил)производные 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов **7b-e** и во всех случаях соответствующие изотиазолы **35b-e** были получены с высокими выходами.

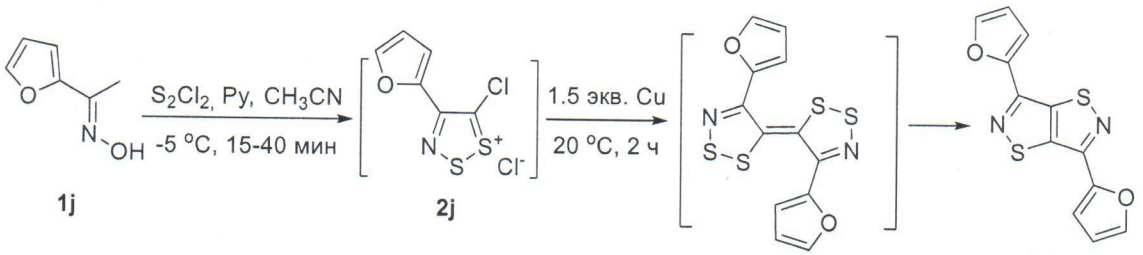


14a-d,j **18a-d,j**

	Выход **35**, %
a R= C_6H_5	95
b R= 4-FC_6H_4	69
c R= 4-$MeOC_6H_4$	99
d R = 4-BrC_6H_4	86
e R= тиен-2-ил	92

Важным преимуществом реакции с участием Et_4NI является выделение продуктов **35a-e** без использования препаративной хроматографии, что значительно упрощает обработку реакционной смеси и существенно сказывается на его выходе.

В случае восстановления соли **2j** наряду с образованием 4,4'-ди(фуран-2-ил)-би-1,2,3-дитиазола **7j** мы наблюдали продукт его превращения – 3,6-ди(фуран-2-ил)изотиазоло[5,4-*d*]изотиазол **35j**, очевидно из-за нестабильности димера **7j** в условиях реакции. При этом выход изотиазола **35j** оказался очень низким, по-видимому, из-за его недостаточной стабильности при выделении с помощью колоночной хроматографии.

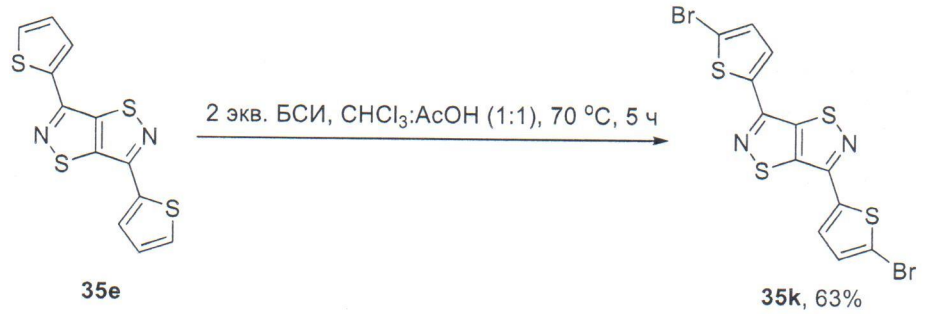


1j **2j** **7j** **35j**, 2%

3.2.3. Синтез 3,6-ди(5-бромтиен-2-ил)изотиазоло[5,4-*d*]изотиазола 35k

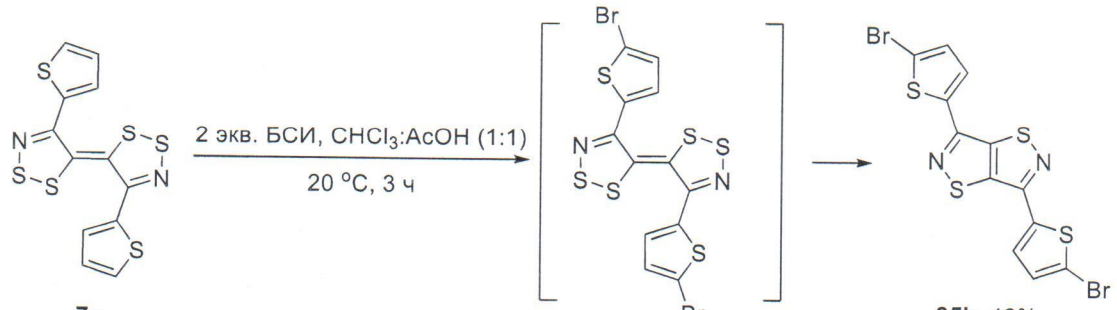
Полученный нами 3,6-ди(тиен-2-ил)изотиазоло[5,4-*d*]изотиазол **35e** может являться π-спейсером для синтеза олигомеров или полимеров – полупроводников и материалов молекулярной электроники. Еще более привлекательным в этом плане представляется его

дибромзамещенный аналог - 3,6-ди(5-бромтиен-2-ил)изотиазоло[5,4-*d*]изотиазол **35k**. Нами был разработан эффективный метод получения соединения **35k** бромированием изотиазола **35e** *N*-бромсукцинимидом (БСИ) в смеси хлороформа и ледяной уксусной кислоты (1:1) при 70 °С. Образующийся продукт **35k** выпадает из реакционной смеси в виде бесцветного кристаллического осадка. Следует отметить, что селективность этой реакции в значительной степени зависит от температуры реакции и количества бромирующего агента.



35e **35k**, 63%

С целью оптимизации получения **35k** мы решили выйти к этому соединению через ди(бромтиен)замещенный димер **7k**. Однако при бромировании би-дитиазола **7e** действием БСИ в смеси растворителей ($CHCl_3$:CH_3COOH 1:1) вместо ожидаемого 5,5'-би-1,2,3-дитиазола **7k** был получен продукт его конверсии – целевой изотиазолоизотиазол **35k** с выходом 42%. Следует отметить, что в этом случае реакция протекает в мягких условиях при комнатной температуре, что исключает образование побочных три- и тетрабромзамещенных продуктов.



7e **7k** **35k**, 42%

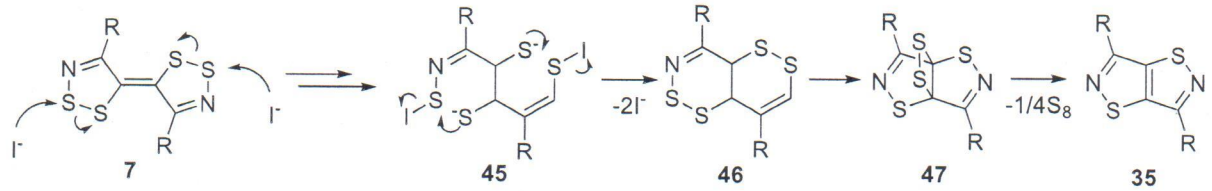
Таким образом, нами был разработан эффективный способ селективного получения целевого дибромпроизводного продукта **35k** в одну стадию из димера **7e** в мягких условиях.

3.2.4. Предполагаемый механизм превращения 4,4'-дизамещенных 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов 7 в соответствующие 3,6-дизамещенные изотиазоло[5,4-*d*]изотиазолы 35

Можно было предположить, что превращение 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов **7** в соответствующие 3,6-дизамещенные изотиазоло[5,4-*d*]изотиазолы **35** протекает по гомолитическому пути. Однако, специальными опытами было показано, что при кипячении **7a** в толуоле в присутствии спиновых ловушек таких, как 1,4-бензохинон и (2,2,6,6-

тетраметилпиперидин-1-ил)оксил (TEMPO), происходит лишь незначительное уменьшение времени конверсии, что практически исключает радикальный механизм и говорит в пользу ионного механизма реакции.

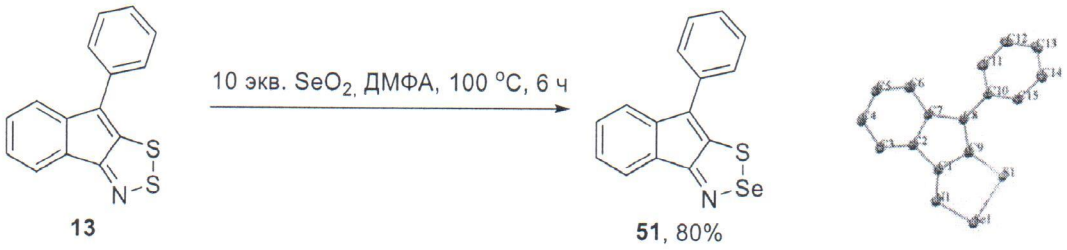
Мы предположили, что реакция в присутствии Et_4NI протекает по механизму типа ANRORC (**A**ddition of the **N**ucleophile, **R**ing **O**pening, and **R**ing **C**losure – присоединение нуклеофила, раскрытие и последующее замыкание цикла), согласно которому тиофил атакует дитиазольный цикл по атому S(2) дитиазольного цикла, что приводит к разрыву S-S связи и образованию дианиона **45**. Интермедиат **45** затем замыкается в дитиазино[6,5-*e*]дитиазин **46**, который через промежуточный трицикл **47** перегруппировывается с вылетом двух атомов серы в термодинамически более стабильный изотиазоло[5,4-*d*]изотиазол **35.**



4. Синтез 1,2,3-тиаселеназолов из 1,2,3-дитиазолов путем замены атома серы в цикле на атом селена

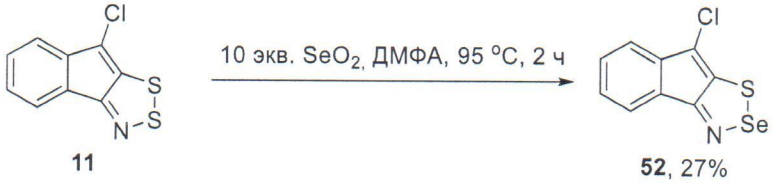
В литературе имеются единичные примеры замещения атома серы на атом селена в катионах 1,2,3-дитиазолия с образованием 1,2,3-тиаселеназолиевых производных. Исследование аналогичной способности нейтральных 1,2,3-дитиазолов в реакциях с SeO_2 могло привести к образованию новых труднодоступных соединений.

Была исследована возможность замещения на атом селена под действием SeO_2 одного или обоих атомов серы в конденсированных с различными карбо-, гетеро- и ароматическими циклами 1,2,3-дитиазолах. Диоксид селена был выбран нами в качестве селенсодержащего реагента из-за его коммерческой доступности, низкой токсичности и удобства в использовании. Изучение реакции 8-фенилиндено[1,2-*d*]-1,2,3-дитиазола **13** с SeO_2 в различных органических растворителях показало, что при кипячении в хлороформе, бензоле, ТГФ, метаноле, этаноле, ацетонитриле и 1,4-диоксане дитиазол **13** не претерпевает никаких изменений. Было найдено, что нагревание **13** в ДМФА при 100 °C с 10 эквивалентами SeO_2 приводит к образованию целевого тиаселеназола **51** с высоким выходом 80%. Для успешного протекания реакции требуется значительный избыток SeO_2, поскольку при температуре около 100 °C он начинает взаимодействовать с ДМФА с образованием элементного селена. Структура продукта **51** была окончательно доказана с помощью данных РСА, согласно которым на атом селена замещается ближайший к азоту атом серы - S(2).



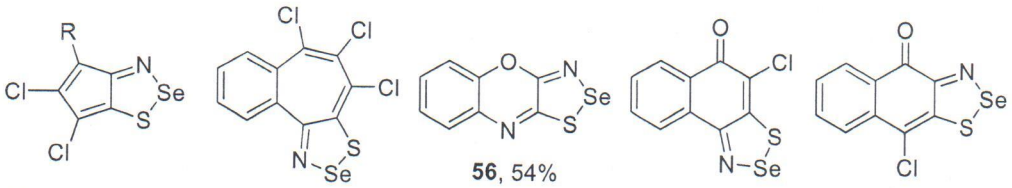
13 **51**, 80%

При нагревании в ДМФА с избытком SeO_2 из 8-хлориндено[1,2-*d*]-1,2,3-дитиазола **11** был получен тиаселеназол **52,** однако с гораздо меньшим выходом (27%), чем его аналог **51**, по-видимому, из-за наличия активного атома хлора в молекуле.



11 **52**, 27%

Введение в реакцию с SeO_2 при нагревании в ДМФА других 1,2,3-дитиазолов, конденсированных с различными карбоциклами такими, как циклопентен, бензоциклогептен и бензоциклогексен, а также с бензоксазином, позволило нам получить ряд неизвестных ранее конденсированных 1,2,3-тиазеленазолов с хорошими и высокими выходами (таблица 4).

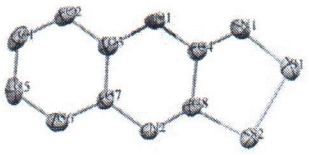


53, **a** R = Cl, 46% **54**, 66% **56**, 54% **57**, 67% **58**, 71%
b R = CO_2Et, 40%
c R = CN, 65%

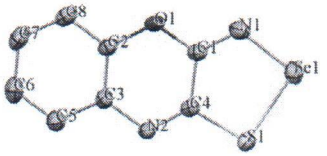
Таблица 4. Синтез конденсированных 1,2,3-тиаселеназолов из соответствующих 1,2,3-дитиазолов реакцией с SeO_2 при нагревании в ДМФА.

№	Исходный №	Температура реакции, °C	Время реакции, ч	Выход №, %
1	**13**	100	6	**51** (80%)
2	**11**	95	2	**52** (27%)
3	**15a**	90	1.5	**53a** (46%)
4	**15b**	95	1	**53b** (40%)
5	**15c**	90	0.5	**53c** (65%)
6	**20**	105	2	**54** (66%)
7	**55**	85	1.5	**56** (54%)
8	**22**	110	0.5	**57** (67%)
9	**24**	90	1	**58** (71%)

Сравнение данных РСА 1,2,3-дитиазола **55** и 1,2,3-тиаселеназола **56** показало, что оба представляют собой плоские молекулы. Следует отметить, что при замене атома серы на атом селена происходит увеличение длины связи N-X (X = S, Se) с 1.699 до 1.830 Å, а связь между углеродом и азотом дитиазольного цикла N=C при этом незначительно уменьшается с 1.276 до 1.271 Å.

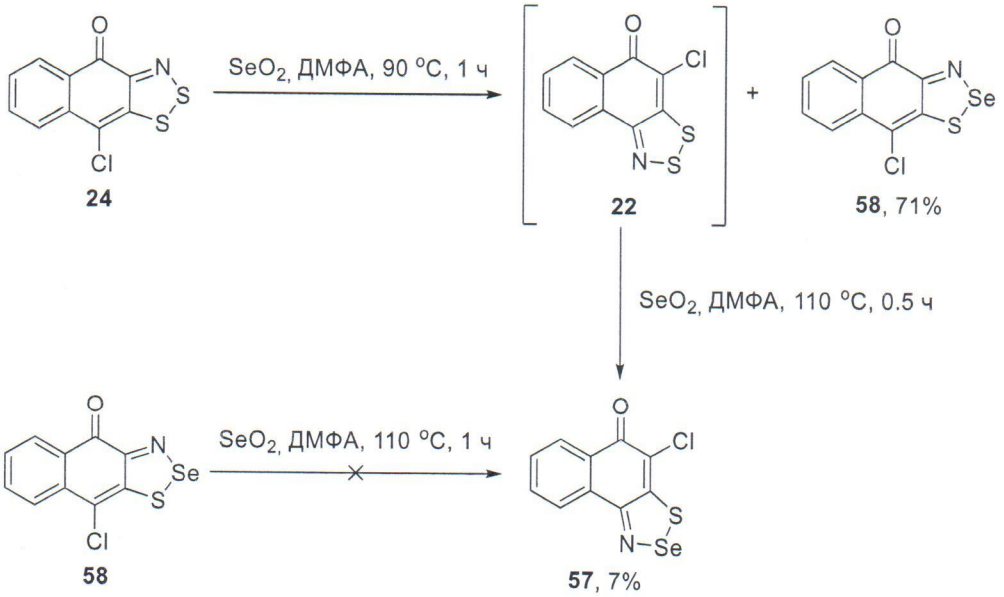


55



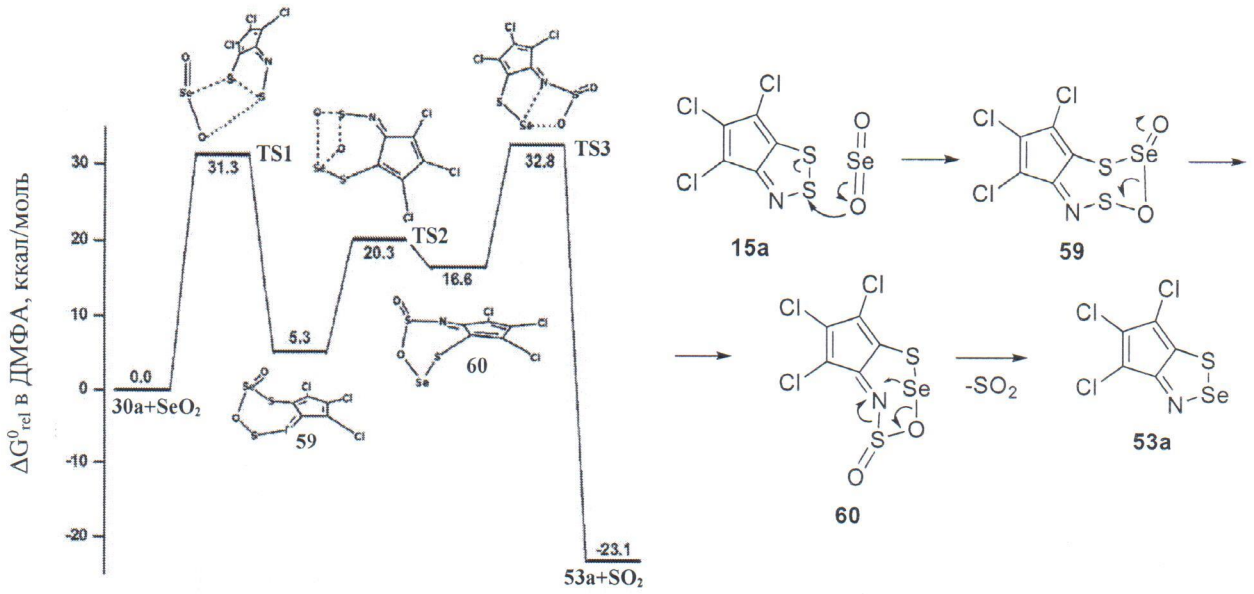
56

Было установлено, что при нагревании реакционной смеси нафтодитиазола **24** с SeO_2 выше 90 °С наряду с замещением атома серы на атом селена в 1,2,3-дитиазольном кольце идет его частичная перегруппировка-изомеризация в дитиазол **22**. Дальнейшее нагревание реакционной смеси при 110 °С приводило к смеси изомерных тиаселеназолов **58** (71%) и **57** (7%). Важно отметить, что индивидуальный 2,3-изомер нафтотиаселеназола **58** в условиях реакции при 110 °С не претерпевает никаких изменений.



24 **22** **58**, 71% **58** **57**, 7%

Квантово-механическое моделирование реакционного пути на примере **15a**, проведенное в Институте химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН под руководством д.х.н., проф. Грицан Н.П. с помощью B3LYP/6-31+G(d), позволило определить наиболее вероятный путь реакции, согласно которому процесс начинается с присоединения SeO_2 к дитиазольному кольцу по связи S-S и образования семичленного промежуточного соединения **59**.



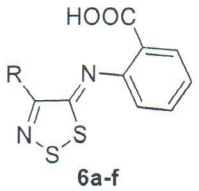
Согласно квантово-химическим расчетам реакция замещения атома серы на атом селена под действием SeO_2 является термодинамически выгодной из-за выигрыша в энергии примерно на 25 ккал $мол^{-1}$ от превращения молекулы SeO_2 в молекулу SO_2.

5. Биологическая активность 1,2,3-дитиазолов и 1,2,3-тиаселеназолов

Полученные нами новые 1,2,3-дитиазолы и 1,2,3-тиаселеназолы были исследованы на антимикробную, фунгицидную и противовирусную (против вируса иммунодефицита) активность.

5.1. Антимикробная и фунгицидная активность 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиден)бензойных кислот 6a-f

Антимикробная и фунгицидная активность 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиден)аминофенолов **3a-f** и бензойных кислот **6a-f** была исследована в лаборатории химического изучения биологически активных соединений микробного происхождения НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе к.х.н Тюриным А.П. на двух видах бактерий - *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli,* и на двух представителях дрожжевых и плесневых грибов - *Candida albicans* и *Aspergillus niger*. Испытания проводились диско-диффузионным методом с концентрацией 100 мкг/диск. В качестве коммерческих стандартов антимикробной и фунгицидной активности были выбраны гентамицин (10 мкг/диск, **Gen10**) и клотримазол (10 мкг/диск, **Clm10**) соответственно. В отличие от аминофенолов **3a-f**, бензойные кислоты **6a-f** оказались достаточно активными в условиях биологических испытаний, что видно из приведенных в таблице 5 результатов исследования. Наибольшая антимикробная и фунгицидная активность была выявлена у соединений **6c** и **6d**.



6a-f

a R= C_6H_5
b R= 4-FC_6H_4
c R= 4-$MeOC_6H_4$
d R= 4-BrC_6H_4
e R= тиен-2-ил
f R= 4-$NO_2C_6H_4$

Таблица 5. Антимикробная и фунгицидная активность 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)бензойных кислот **6a-f**.

№	Соединение	Бактерии		Дрожжевые и плесневые грибы	
		S. aureus	*Esch. coli*	*Cand. albicans*	*Asp. niger*
7	**6a**	+	-	++	-
8	**6b**	++	-	++	-
9	**6c**	+++	-	+++	-
10	**6d**	+++	-	+++	*
11	**6e**	++	-	++	*
12	**6f**	+	-	-	-
13	**Gen10**	+++	+++	-	-
14	**Clm10**	-	-	+++	+++

*Слабое фунгистатическое действие; +зона ингибирования 6-9 мм; ++зона ингибирования 9-12 мм; +++зона ингибирования >12 мм.

На основании полученных результатов соединения **6c** и **6d** были подвергнуты дальнейшему исследованию на жидких питательных средах. Значения минимальной подавляющей концентрации для обоих соединений представлены в таблице 6.

Таблица 6. Минимальные подавляющие концентрации соединений **6c** и **6d**, мкг/мл.

№	Соединение	Микроорганизмы		
		S. aureus	*Cand. parapsilosis*	*Cand. albicans*
1	**6c**	64	16	128
2	**6d**	16	16	128

5.2. Противовирусная активность конденсированных 1,2,3-дитиазолов и 1,2,3-тиаселеназолов

Для полученных конденсированных 1,2,3-дитиазолов **11**, **13**, **15**, **20**, и **55** и их селенистых аналогов - 1,2,3-тиаселеназолов **51-54** и **56**, д-ром Кристофером Асквитом (факультет фармакологии медицинской школы Университета Северной Каролины, США) была изучена эффективность против вируса иммунодефицита на линии лимфоидных клеток (FL-4) с учетом исследованной цитотоксичности этих соединений на клетках почки кошек

Кренделла-Риса (CrFK). В качестве стандарта был выбран азидотимидин **AZT** (таблица 7, строка 15). Согласно полученным результатам, тиаселензолы **54** и **56** показали активность соответственно в 12 и 17 раз выше, чем их сернистые аналоги **20** и **55**. Самая высокая эффективность была обнаружена у этоксикарбонильного дитиазола **15b** и его селенистого аналога **53b**, а самый высокий терапевтический индекс показал тиаселеназол **51** (таблица 7).

Таблица 7. Противовирусная активность и токсичность конденсированных 1,2,3-дитиазолов **11**, **13**, **15**, **20** и **55** и 1,2,3-тиаселеназолов **51-54** и **56**.

№	Соединение	CrFK	FL-4	EC_{50} (мкМ)	ТИ*
		CC_{50} (мкМ)			
1	**13**	>100	>100	25.7	>4
2	**51**	56	50	0.26	193.6
3	**11**	>100	49	1.4	36.3
4	**52**	98	5.7	1.2	4.6
5	**15a**	68	6.1	1.6	3.8
6	**53a**	62	6.5	1.2	5.4
9	**15b**	>100	3.5	0.31	11.4
10	**53b**	>100	5.1	0.082	61.9
7	**15c**	>100	39	1.5	26.8
8	**53c**	>100	18	3.8	4.7
11	**20**	>100	9.3	3.0	3.1
12	**54**	>100	0.83	0.25	3.3
13	**55**	>100	57	4.0	14.0
14	**56**	>100	5.8	0.24	24.0
15	**AZT**	>100	>100	2.7	>37

*Терапевтический индекс представляет собой отношение токсичности к активности CC_{50}/EC_{50}.

Эффективность в наноконцентрациях синтезированных нами 1,2,3-тиаселеназолов в тандеме с соответствующей их низкой токсичностью демонстрируют прогресс в поиске и разработке соединения, способного целенаправленно и эффективно бороться против нуклеокапсидного белка вируса иммунодефицита. Зависимость активности изученных соединений от их структуры проявляется в общей тенденции увеличения противовирусной активности 1,2,3-тиаселеназолов по сравнению с их сернистыми аналогами при сопоставимой цитотоксичности. Особый интерес для дальнейших исследований представляют соединения **51** и **53b**. Проведенное исследование является первой биологической оценкой 1,2,3-тиаселеназолов и демонстрирует их высокий потенциал.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза моноциклических и конденсированных 1,2,3-дитиазолов; открыты и исследованы новые реакции и перегруппировки с участием 1,2,3-дитиазольного кольца, на основе которых разработаны эффективные синтетические подходы к труднодоступным и малоизученным гетероциклическим соединениям.

2. Изучена реакция циклических оксимов с монохлоридом серы и предложен общий эффективный метод получения 1,2,3-дитиазолов, конденсированных с различными карбо- и ароматическими циклами.

3. Впервые разработан общий способ синтеза конденсированных с карбо-, гетеро- и ароматическими циклами 1,2,3-тиаселеназолов реакцией соответствующих 1,2,3-дитиазолов с диоксидом селена.

4. Обнаружена неизвестная ранее перегруппировка 9-хлор-4*H*-нафто[2,3-*d*]-1,2,3-дитиазол-4-она в 4-хлор-5*H*-нафто[1,2-*d*]-1,2,3-дитиазол-5-он, сопровождающаяся сдвигом 1,2,3-дитиазольного кольца из 2,3- в 1,2-положение нафталена.

5. Открыто и подробно изучено превращение 5,5'-би-1,2,3-дитиазолов в изотиазоло[5,4-*d*]изотиазолы; разработан неописанный в литературе эффективный метод получения 3,6-дизамещенных производных изотиазоло[5,4-*d*]изотиазола.

6. Показано, что 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)фенолы и 2-(4-арил(гетерил)-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденамино)бензойные кислоты претерпевают превращения, сопровождающиеся размыканием 1,2,3-дитиазольного кольца, экструзией атомов серы и последующей циклизацией, приводящие к бензо[*d*]оксазол-2-ил(арил(гетерил))метанонам и 2-ароил(гетероил)-4*H*-бензо[*d*]-1,3-оксазин-4-онам соответственно.

7. Открыто неописанное в литературе формирование имидазольного цикла в 2-(2-(бензо[*d*]оксазол-2-ил)-2,5-диарил(дигетерил)-2*H*-имидазол-4-иламино)фенолах из иминных групп двух молекул бензо[*d*]оксазол-2-ил(арил)метаниминов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях

1. Lidia S. Konstantinova, Oleg I. Bol'shakov, Ilia V. Baranovsky, Anna M. Bogacheva, Vlada V. Strunyasheva, Oleg A. Rakitin *A short and efficient synthesis of 5,5'-bi-1,2,3-dithiazoles* // Mendeleev Commun., **2015**, 25, 427-428;

2. Lidia S. Konstantinova, Ilia V. Baranovsky, Irina G. Irtegova, Irina Y. Bagryanskaya, Leonid A. Shundrin, Andrey V. Zibarev, Oleg A. Rakitin *Fused 1,2,3-Dithiazoles: Convenient Synthesis, Structural Characterization, and Electrochemical Properties* // Molecules, **2016**, 21, 596;

3. Lidia S. Konstantinova, Ilia V. Baranovsky, Elena A. Pritchina, Maksim S. Mikhailov, Irina Yu. Bagryanskaya, Nikolay A. Semenov, Irina G. Irtegova, Georgy E. Salnikov, Konstantin A. Lyssenko, Nina P. Gritsan, Andrey V. Zibarev, Oleg A. Rakitin *Fused 1,2,3-Thiaselenazoles Synthesized from 1,2,3-Dithiazoles through Selective Chalcogen Exchange* // Chem. Eur. J., **2017**, 23, 17037-17047;

4. Konstantinova L.S., Baranovsky I.V., Strunyasheva V.V., Kalogirou A.S., Popov V.V., Lyssenko K.A., Koutentis P.A., Rakitin O.A., *The Conversion of 5,5'-Bi(1,2,3-dithiazolylidenes) into Isothiazolo[5,4-d]isothiazoles* // Molecules, **2018**, 23, 1257;

5. Konstantinova L., Baranovsky I., Rakitin O. *Convenient synthesis of fused 1,2,3-dithiazoles* // 9th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry «Modern Trends in Organic Chemestry», Dombay, Russia, **2016**, p. 194;

6. L.S. Konstantinova, I.V. Baranovsky, V.V. Strunyasheva, M.S. Mikhailov, O.A. Rakitin *New chemistry of 1,2,3-dithiazoles* // Leverhulme Trust Fifth Joint Workshop on Organic Electronics of Highly-Correlated Molecular Systems, Novosibirsk, Russia, **2016**, p. 18;

7. И.В. Барановский, В.В. Струняшева, Л.С. Константинова, О.А. Ракитин *Моноциклические и конденсированные 1,2,3-дитиазолы: удобные методы синтеза, новые превращения и перегруппировки* // VII Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, Россия, **2017**, с. 51;

8. Ilia V. Baranovsky, Lidia S. Konstantinova, Oleg A. Rakitin *Transformation of 4,4'-di(thien-2-yl)-5,5'-(1,2,3-dithiasolydene) into 3,6-di(5,5'-dibromothien-2-yl)isothiazolo[5,4-d]isothiazole – new potential building-block for photovoltaic materials* // The 8th International Workshop «Organic Electronic of Highly-Correlated Molecular Systems», Suzdal, Russia, **2018**, p. 33.